

# 論文審査の結果の要旨

氏名 藤本悠希

本論文は、第1章（略語一覧）、第2章（序論）、第3章、第4章、第5章（総合考察）、第6章（結語）、第7章（実験材料及び実験方法）の7章から構成されている。

序論の第2章では、本論文で行った研究の背景・目的を記載している。まず、機能性 RNA を分類し、その中で、タンパク質と相互作用するものが、生物の進化において重要な役割を果たした可能性や、そうした機能性 RNA の役割の解明が、今後の生物学の課題となり得ることを指摘している。また、既存の機能性 RNA の同定・解析法という側面から、現状における、機能性 RNA 研究に関する記述を行っている。そして、本論文を通じて用いる手法である SELEX 法について解説し、SELEX 法が RNA 研究において、有用な探索手法となり得る可能性を示唆している。

続く第3章、第4章では、SELEX 法を用いた内在性 RNA の探索法を構築し、SELEX 法の有用性を示すと共に、探索により得られた因子についての解析結果について述べている。

第4章では、SELEX 法による内在性 RNA の探索法の確立及び、その網羅化の研究結果について記述している。まず、SELEX 法により、配列長の短い機能性 RNA に対する探索を行うために、それに適した cDNA ライブラリの構築法を検討している。そして、それを用いて SELEX 法による探索を行うことで、標的とするタンパク質に結合する機能性 RNA の配列を取得することが可能であることを、モデル実験により示している。一方、この探索法を網羅化する方法の確立には至らなかったものの、無細胞翻訳系の利用などにより、標的タンパク質の網羅的な合成の問題が解決されれば、SELEX 法による探索の網羅化が可能になると論じている。

第4章で、個別のタンパク質を標的とした探索の有効性が示されたことを受けて、第4章では、SELEX 法による探索法を、従来の方法では同定が難しいと考えられる RNA の同定に応用し、同定された因子について解析した結果について記述している。ヒト HEXIM1 タンパク質は、細胞内に豊富に存在する RNA、7SK snRNA と結合することが知られているが、7SK snRNA が探索の系から除外されるような工夫を施した上で、HEXIM1 と結合する RNA の探索を行い、*cad*mRNA が HEXIM1 に結合することを示している。また、RNA の変異体解析により、*cad* mRNA 中の HEXIM1 結合エレメントを特定し、情報科学的手法により、同様の結合エレメントを持つ RNA の探索を行っている。その結果、*cad* mRNA に加え、*brd4* mRNA 及び *pcf3* mRNA を、HEXIM1 に結合する RNA として同定している。これらの遺伝子は、既に HEXIM1 との関わりが報告されていることから、論文提出者は、これらの遺伝子の働きが、HEXIM1 によって多重に制御されている可能性を論じている。

第5章では、第3章、第4章に記述した探索の結果を踏まえ、SELEX 法による探索法の

特徴を考察し、今後の課題・展望を論じている。第6章では、研究全体を総括し、俯瞰的視点から、今後の研究の展望を述べている。

本論文に記載された一連の研究は、RNA 研究における新たな手法を確立すると共に、HEXIM1 に関する新規の機能の解明に大きく貢献することが期待されるものである。本研究で確立された手法・明らかにされた知見は、RNA 研究の発展、また、HEXIM1 による遺伝子発現制御機構の研究の進展に、大きな意義を持つと評価する。また、論文提出者は当該分野における包括的知識と議論の能力を十分に有していると判断する。論文は全体にわたり、緻密で明確に記述されている。

なお、本論文の第4章の主要部分及び、以降の章の関連部分の内容は、中村義一（東京大学医科学研究所教授）、大内将司（東京大学医科学研究所助教）らとの共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験および考察を行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（理学）の学位を授与できると認める。